



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

"CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE EN NIÑOS
MENORES DE 5 AÑOS CON NEUMONÍA".

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. JESÚS OCAMPO MIJANGOS

TUTORA: DRA. ROSA MARÍA WONG CHEW

PROFESOR TITULAR B

JEFA DE LA SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Rosa María Wong Chew por su gran apoyo y motivación para la elaboración de esta tesis, mi más amplio agradecimiento por su valiosa dirección y coordinación para llegar a la conclusión de la misma; al Dr. Miguel Leonardo García León por la realización de ensayos inmunológicos para la detección de citocinas de este proyecto, a ambos por su aportación como investigadores en el Hospital General de México.

A mis profesores y amigos, Dra. Carmen Espinosa Sotero, Dra. Karina Ruiz López y Dr. Juan Cruz Vidal que marcaron esta etapa, por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de mi formación profesional, por apoyarme en todo momento y por su confianza.

Mi admiración y agradecimiento.

Finalmente, a mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo. Sin ellos, jamás hubiese podido conseguir lo que hasta ahora. Su tenacidad y lucha insaciable han hecho de ellos el gran ejemplo a seguir y destacar, no solo para mí, sino para mis hermanas y familia.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

Jesús

ÍNDICE

Antecedentes	4
Justificación	6
Marco teórico	7
Objetivo general	24
Objetivos específicos	24
Hipótesis	25
Diseño de la investigación	25
Material y métodos	26
Resultados	29
Discusión	35
Conclusión	37
Bibliografía	38

ANTECEDENTES

La neumonía es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo. En el año 2010 se calculó que la mortalidad fue 139 millones de niños menores de cinco años, seguido por las patologías perinatales y la Enfermedad diarreica Aguda, lo que supone el 18% de todas las defunciones en este grupo etario. En Latinoamérica y el Caribe, se encontró una incidencia de 919 casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) por cada 100.000 niños menores de 5 años, siendo más alta en los niños menores de 2 años (1.412 por 100.000) que en los mayores de 2 a 6 años (539 por cada 100.000).⁽¹⁾

Los agentes más importantes como etiología de la neumonía son el *S. pneumoniae* seguido por el *H. influenzae* y *M. pneumoniae*, y el virus sincicial respiratorio es el agente vírico más prevalente. El serotipo 14 de neumococo seguido por los serotipos 1 y 5 fueron los más importantes siendo el serotipo 14 más alto en menores de 2 años, y el 1 y el 5 en los mayores de dos años.

Los factores de riesgo para adquirir esta patología son la inmunosupresión que puede darse en pacientes desnutridos, en lactantes que no reciben leche materna exclusiva, al igual que la presencia de otras patologías como el sarampión y el VIH. Igualmente, los factores ambientales tales como la contaminación del aire interior ocasionada por el uso de biomasa (como leña o excrementos) como combustible para cocinar o calentar el hogar, hacinamiento y el consumo de tabaco por parte de los padres aumentan los riesgos para la adquisición de la neumonía.

Existen complejos mecanismos que tienen como objetivo evitar una potencial infección por esta enfermedad. Dentro de estos mecanismos destacan la actividad de las células de la inmunidad innata, el reconocimiento del microorganismo por receptores de membrana celular e intracelular, factores de transcripción, interleucinas con actividad proinflamatoria, y respuesta de interferón, entre otros. Del buen funcionamiento de este sistema depende tanto la defensa precoz como el allanamiento del camino para que la defensa específica pueda lograr el objetivo de defensa contra este patógeno de manera más efectiva y duradera.⁽²⁾

La respuesta inflamatoria del hospedero viene determinada por la virulencia del microorganismo, la duración del estímulo y el equilibrio entre la respuesta inflamatoria y la antiinflamatoria. Diversos estudios han mostrado la importancia de la genética en las infecciones graves. La respuesta inmune innata es el mecanismo que impide la invasión y propagación de microorganismos durante las primeras horas tras la infección. Cada uno de los procesos implicados en la respuesta innata puede alterarse por polimorfismos de los genes implicados, pudiendo esto resultar en una mayor susceptibilidad o resistencia a la infección. ⁽³⁾

Es importante tener en cuenta que la forma más eficaz de incidir en la morbimortalidad por esta patología es la prevención a través de campañas educativas de promoción y prevención de la enfermedad. Es así como la OMS y el UNICEF pusieron en marcha el Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de la Neumonía (GAPP), que tiene por objetivo acelerar el control de la neumonía combinando diversas intervenciones de protección, prevención y tratamiento de la enfermedad en los niños, con medidas como: protección de los niños de la neumonía, entre otras cosas promoviendo la lactancia natural exclusiva y el hábito de lavarse las manos y reduciendo la contaminación del aire en interiores; prevención de la neumonía mediante la vacunación; tratamiento de la neumonía, sobre todo procurando que todos los niños enfermos tengan acceso a una atención sanitaria correcta.

En cuanto a las vacunas antineumococo y antihaemofilus, son las medidas más impactantes que se han introducido en los últimos años. La vacuna antihaemofilus se logró introducir en forma masiva en toda latinoamérica sólo hasta el año 2000 con excelentes resultados, pero la vacuna antineumococo en el 2007 sólo estaba en México, Costa Rica y Uruguay en los esquemas de vacunación masiva; en Colombia desde finales del 2010 se introdujo a una parte de la población y sólo este año, 2013, se ha hecho masivo a todos los menores de dos años. Si los países desarrollados que la tienen en su esquema de vacunación han logrado disminuir hasta en un 30% la incidencia de la neumonía se espera que en América Latina se tenga un impacto semejante. ⁽⁴⁾

JUSTIFICACIÓN

La neumonía es una enfermedad con una alta tasa de mortalidad infantil en países en desarrollo como el nuestro, siendo de vital importancia conocer los complejos mecanismos que tienen como objetivo evitar una potencial infección por esta enfermedad.

Dentro de estos mecanismos destacan la actividad de las células de la inmunidad innata, el reconocimiento del microorganismo por receptores de membrana celular e intracelular, factores de transcripción, interleucinas con actividad proinflamatoria, y respuesta de interferón. El buen funcionamiento de este sistema depende tanto la defensa precoz como el allanamiento del camino para que la defensa específica pueda lograr el objetivo de defensa contra este patógeno de manera más efectiva y duradera.

Es importante conocer la respuesta inmune en la infección por neumonía, para poder entender la fisiopatología y poder desarrollar propuestas preventivas o terapéuticas que mejoren el desenlace.

MARCO TEÓRICO

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Definición y epidemiología

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), se define como la neumonía de etiología infecciosa que adquiere un individuo previamente sano, fuera de un hospital. NAC es una de las infecciones más comunes en los niños, con una incidencia de 34 a 40 casos por cada 1.000 niños en Europa y Norte América. ⁽⁵⁾

Es una infección aguda del tracto respiratorio inferior, adquirida en la comunidad, que produce tos y/o dificultad respiratoria y con evidencia radiológica de infiltrado pulmonar agudo. Presenta un proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar con ocupación del espacio aéreo y/o participación intersticial, reconocible radiológicamente, y evidenciado por manifestaciones clínicas dependientes del grupo de edad, del estado nutricional del paciente y de la etiología. La NAC, se define entonces como la neumonía que se identifica en sujetos que no han sido hospitalizados en los últimos 7 días o se presenta en las primeras 48 h de ingreso hospitalario

En zonas del mundo con recursos limitados, se admite la posibilidad de diagnosticar la NAC únicamente por la presencia de hallazgos físicos de acuerdo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que consideran el diagnóstico presumible de neumonía en los lactantes y niños con fiebre, tos, rechazo de la alimentación y/o dificultad respiratoria . ⁽⁶⁾

Incidencia y mortalidad

Se ha establecido que la mortalidad por neumonía alrededor del mundo es de 4 millones en niños, de las cuales el 90% ocurren en países en vía de desarrollo, siendo la etiología bacteriana importante, pero la etiología viral la más frecuente hasta en un 80%. La incidencia mundial de neumonía ha sido estimada entre 1,000 y 12,000 por 100,000 niños;

con un porcentaje de hospitalización que va del 22 al 50%. En países como España la tasa de presentación de las neumonías va de 30.3 a 36 casos por 1,000 niños menores de 6 años, pero la incidencia de dichas neumonías es menor en niños mayores, con 11 a 16 casos por 1,000 niños. En América Latina y del Caribe, la NAC está ubicada entre las primeras cinco causas de muerte en niños menores de 5 años y representa la causa principal de morbilidad y asistencia a los servicios de urgencias y consulta externa en la población pediátrica; se estima que más de 80,000 niños menores de 5 años mueren cada año por infecciones del tracto respiratorio bajo, de las cuales el 85% corresponde a NAC. En el 2012, la OMS, hace referencia a que entre los diversos agentes infecciosos (virus, bacterias y hongos) causantes de neumonía, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b (Hib) son la primera y segunda causa más común de etiología bacteriana en niños; respectivamente, mientras que el virus sincicial respiratorio es la causa más frecuente de neumonía viral. ⁽⁷⁾

La mortalidad por NAC es prácticamente nula en los pacientes pediátricos de los países desarrollados, lo que contrasta con los países en vías de desarrollo donde la NAC es la principal causa de mortalidad infantil, responsable de 2 millones de fallecimientos en niños anualmente (20% de mortalidad infantil). La mortalidad en niños sanos con NAC que se complica con derrame puede llegar al 3%. ⁽⁸⁾

Factores de riesgo

Los factores dependientes del hospedero y ambientales se han asociado con una mayor incidencia de NAC. Entre los factores del hospedero cabe mencionar las enfermedades crónicas, prematuridad, problemática social, desnutrición, asma e hiperreactividad bronquial, infecciones respiratorias recurrentes y antecedentes de otitis media aguda con requerimientos de tubos de timpanostomía. Se ha comprobado que determinados polimorfismos en genes implicados en la respuesta inmunitaria innata o específica se asocian a mayor susceptibilidad a determinadas infecciones, aunque su relevancia como factores de riesgo en la NAC necesita ser investigada en mayor profundidad .

El hacinamiento, incluidos la asistencia a guarderías, el tabaquismo pasivo o la exposición a contaminantes ambientales, tienen un reconocido impacto en las infecciones respiratorias de los niños. Se ha comprobado que el uso de antiácidos (incluyendo los antagonistas del receptor H₂ y los inhibidores de la bomba de protones) se asocia a un riesgo incrementado de NAC en adultos y hay datos que sugieren también esta asociación en niños.

Entre los factores relacionados con el hospedero, que pueden aumentar el riesgo de neumonías bacterianas están:

1. Anormalidades congénitas anatómicas: paladar hendido, fístula traqueoesofágica, secuestro pulmonar, otras malformaciones pulmonares, entre otras.
2. Defectos inmunológicos: secundarios a enfermedad adquirida o congénita o al uso de medicamentos.
3. Alteraciones en el aparato mucociliar o a las características del moco: fibrosis quística y discinesia ciliar primaria.
4. Broncoaspiración: enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos de la deglución, aspiración de cuerpo extraño, alteraciones del estado de conciencia (crisis convulsivas, anestesia, entre otros).
5. Infecciones virales previas.
6. Enfermedades neuromusculares.
7. Dolor por traumatismo o cirugía de tórax y/o abdomen.
8. Vías aéreas artificiales: intubación, ventilación mecánica y traqueostomía.
9. Otras entidades como: cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, desordenes gastrointestinales, asma, sinusitis, otitis media aguda, entre otros.
10. Otras condiciones como: prematuridad, desnutrición, sexo masculino, bajo peso al nacer, los cambios de la microbiota normal de la nasofaringe y la orofaringe, la elevación del pH gástrico (antiácidos, antagonistas de receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones).⁽⁹⁾

Estacionalidad. Brotes epidémicos

La epidemiología de la NAC está influenciada por la estacionalidad y potencial epidémico de sus principales agentes etiológicos. La mayor incidencia de la NAC se produce en los meses fríos por la mayor circulación de los principales agentes virales asociados a la NAC y el mayor nivel de hacinamiento entre los niños. Los brotes epidémicos ocurren en comunidades cerradas o a nivel comunitario con amplitud geográfica variable. ⁽¹⁰⁾

Etiología en función de la edad

La etiología de la NAC ha sido relacionada con la edad del niño y con pequeñas variaciones en los patógenos menos representativos. La prevalencia global de infecciones virales en la NAC es de 14% hasta el 80%, más elevada en niños menores de 2 años y su relevancia disminuye con la edad. El virus sincicial respiratorio (VSR) es el más frecuente, pero otros virus como rinovirus, parainfluenza, influenza y adenovirus son también agentes prevalentes en la mayoría de estudios. En la última década se han descrito y relacionado con la neumonía dos nuevos virus, los metapneumovirus y los bocavirus, los cuales han sido encontrados gracias a la disponibilidad de nuevas tecnologías de diagnóstico molecular. ⁽¹¹⁾

El *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) es el principal agente bacteriano de la NAC. La prevalencia comunicada de etiología neumocócica en la NAC varía según los métodos diagnósticos utilizados y alcanza el 37-44% en estudios hospitalarios que emplean múltiples técnicas específicas (serología, inmunofluorescencia, reacción en cadena de la polimerasa). Afecta a todos los grupos etarios y posiblemente esté sobrevalorado en el medio hospitalario por producir enfermedad de mayor gravedad que los gérmenes atípicos, *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) y *Chlamydia pneumoniae* (*Ch. pneumoniae*). Estos últimos se identifican en el 6-40% de los casos de NAC y son más habituales en niños entre 5 y 15 años. En los niños con mayor grado de inmunosupresión, se debe considerar además la posibilidad etiológica de gérmenes oportunistas, como estreptococos

hemolíticos orales, *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella pneumophila*, citomegalovirus y hongos. Aproximadamente, entre el 20-30% de las NAC son causadas por infecciones mixtas virus-bacteria y el neumococo es la bacteria más frecuentemente implicada. ⁽¹²⁾

Clasificación de las neumonías adquiridas de la comunidad.

Esta enfermedad puede clasificarse de acuerdo a su ubicación anatómica (alveolar, bronquial o intersticial); al agente etiológico (bacteriana, viral y/o micótica); a la gravedad de la presentación (leve, moderada o grave); a la respuesta inmune del individuo (neumonía en inmunocompetentes e inmunocomprometidos); o al lugar donde se adquirió la neumonía (adquirida en la comunidad, neumonía asociada al cuidado de la salud). ⁽¹³⁾

Las NAC se pueden clasificar considerando diversos aspectos: anatomopatológicos, microbiológicos, radiológicos y, fundamentalmente, los clínicos. Sobre la base de los signos y síntomas clínicos es difícil diferenciar entre neumonía bacteriana y viral, o entre neumonía típica y atípica. Esta diferenciación, que puede ser relativamente fácil en niños mayores y adolescentes, es más difícil en lactantes y niños preescolares.

La neumonía bacteriana típica (p. ej., *S. pneumoniae*) se caracteriza por fiebre elevada con escalofríos, dolor pleurítico y/o abdominal. Habitualmente, existe tos, aunque puede ser leve. La auscultación pulmonar que inicialmente puede ser normal, posteriormente pondrá de manifiesto hipoventilación, crepitantes y/o un soplo tubárico.

La neumonía atípica (*M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, *Legionella* spp.) cursa generalmente de forma subaguda y sin afectación importante del estado general. La tos es el síntoma predominante y se suele acompañar de fiebre, mialgias, rinitis, faringitis y/o miringitis. No es frecuente el dolor en punta de costado, aunque puede existir dolor torácico generalizado en relación con los accesos repetidos de tos seca. Suele afectar más a niños mayores, en los que se observa con frecuencia una discrepancia entre la copiosa semiología respiratoria y la escasa afectación del estado general.

Las neumonías virales son más frecuentes en niños pequeños y se suelen acompañar de un cortejo sintomático más amplio, con participación de otros niveles de las vías respiratorias. La fiebre, la tos y la afectación del estado general tienen una significación variable. En la auscultación se objetivan tanto sibilancias como crepitantes de forma difusa.⁽¹⁴⁾

Fisiopatología de NAC

Las vías aéreas normalmente son estériles desde el área subglótica hasta el parénquima pulmonar. Los pulmones están protegidos de las infecciones por una serie de mecanismos de defensa dentro de los que están, las barreras anatómicas y mecánicas (la filtración del aire por las fosas nasales, el reflejo de la tos, el estornudo y el aparato mucociliar), los factores locales y la inmunidad (secreción local de inmunoglobulina A secretora, complemento, antiproteasas, opsoninas, lactoferrina, macrófagos alveolares, neutrófilos y células asesinas naturales, además de la respuesta inmune mediada por la producción de anticuerpos y respuesta celular específica, que neutralizan y destruyen los microorganismos). Los virus incrementan la susceptibilidad del tracto respiratorio inferior a las infecciones bacterianas, dado que el daño ciliar y la alteración de la respuesta inmune pueden predisponer a la invasión y diseminación bacteriana e incluso pueden llegar a potenciar su efecto; aunque en algunos casos esta teoría no la explica totalmente.

La infección del parénquima pulmonar puede ocurrir cuando alguno de los mecanismos de defensa está alterado o cuando el individuo es invadido por un germen virulento. Las bacterias llegan a las vías aéreas inferiores por la inhalación de aerosoles o por la aspiración de la flora comensal de las vías aéreas superiores. En algunas ocasiones la neumonía es producida por microorganismos que llegan al pulmón por vía hematógena, a partir de otro foco infeccioso distante o por contigüidad en el caso de abscesos hepáticos, o por penetración en caso de trauma. Los recién nacidos pueden adquirir la infección por la aspiración del germen en el canal del parto, por bacteriemia materna antes del parto o

durante el nacimiento o por contaminación luego del parto (fuentes humanas o material contaminado).

La invasión bacteriana del parénquima pulmonar lleva inicialmente a vasodilatación, con el aumento en el reclutamiento celular, a esta fase se denomina inflamación; posteriormente persiste la congestión y el aumento de la permeabilidad vascular con paso de exudado intraalveolar, depósito de fibrina e infiltrado de neutrófilos, a esta etapa se conoce como “hepatización roja”. Este fenómeno lleva al aumento de *corto circuito* y trastornos de la ventilación perfusión, que se traduce en hipoxemia, y alteración en el gasto cardíaco. Luego hay un predominio de depósitos de fibrina con progresiva desintegración de las células inflamatorias, denominándose esta etapa como “hepatización gris”. En la mayoría de los casos, la consolidación se resuelve de 8 a 10 días por digestión enzimática con reabsorción o eliminación por la tos a esta etapa se denomina “resolución”. Si la infección bacteriana no se resuelve se puede presentar absceso pulmonar o empiema. ⁽¹⁵⁾

Historia clínica y exploración física de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad

La historia clínica debe aportar aquellos aspectos de la enfermedad actual y del niño útiles para el diagnóstico, tales como vacunación, uso reciente de antibióticos, asistencia a guarderías, viajes, exposición a enfermedades infecciosas, etc. La edad y los antecedentes de enfermedades concomitantes podrían tener además un valor pronóstico y considerarse entre los criterios de hospitalización.

La presentación clínica de la NAC puede variar con la edad, el agente causal y la extensión de la enfermedad

Los niños con NAC pueden presentar fiebre, taquipnea, disnea o dificultad respiratoria, tos, sibilancias y/o dolor torácico. Ocasionalmente se acompañan de dolor abdominal y/o vómitos y cefalea. Cuando predomina la clínica de infección del tracto respiratorio superior asociada a sibilancias generalizadas y fiebre de poca gravedad en niños, se considera que

probablemente no tienen una neumonía. La fiebre y la tos son los signos referidos más constantes, si bien cualquiera de ellos puede estar ausente.

La fiebre es un signo importante de NAC en lactantes. Se ha descrito que la fiebre elevada (38.4°C) en las primeras 72 h tras un ingreso, se asocia con más frecuencia a una etiología bacteriana o mixta y, a un mayor nivel de gravedad de la enfermedad, aunque no se ha encontrado valor clínico al patrón de fiebre previa a la valoración inicial del niño. La fiebre no es un parámetro que aislado resulte útil para el diagnóstico de neumonía. Por otra parte, a la ausencia de fiebre se le ha atribuido un valor predictivo negativo del 97%.

La tos, más fácilmente evidenciable en niños mayores, puede ser seca o productiva, asumiendo como productiva en muchas ocasiones, y especialmente en los menores, la que simplemente nos impresiona de movilizar secreciones. La tos no es una característica inicial en la neumonía bacteriana porque los alvéolos tienen pocos receptores tusígenos, de manera que la tos comienza cuando tras el inicio de la lisis los detritos irritan los receptores de las vías aéreas.

El dolor torácico es un síntoma generalmente referido por el niño mayor y más raramente como una impresión de los cuidadores del niño menor. Aislado tiene poco valor como diagnóstico de neumonía. Suele asociarse a pleuritis y/o derrame pleural.

En las neumonías localizadas en lóbulos superiores podemos encontrar a veces signos de meningismo.

En los niños más pequeños se ha demostrado que los signos clínicos generales de afectación del tracto respiratorio inferior que obtenemos en la exploración física tales como aleteo nasal, taquipnea, disnea y retracciones son más específicos para el diagnóstico de infección respiratoria de vías aéreas bajas que la fiebre y la tos. En los lactantes, las retracciones y/o la $\text{FR} > 50 \text{ rpm}$ han demostrado tener un valor predictivo positivo del 45% y un valor predictivo negativo del 83% para evidencia radiológica de consolidación, con sensibilidad y especificidad del 74 y el 67%, respectivamente, aunque son menos sensibles y específicas en las fases iniciales de la enfermedad (menos de 3 días de duración).

Las sibilancias como hallazgo de la auscultación son más frecuentes en los niños menores, probablemente porque se detectan con mayor probabilidad en las infecciones virales que en las bacterianas o mixtas.

En otros hallazgos a la auscultación, como los estertores crepitantes, se ha descrito una sensibilidad del 75% y una especificidad del 75% para diagnóstico de NAC. ⁽¹⁶⁾

Métodos diagnósticos

Biomarcadores

Sería importante distinguir entre la etiología bacteriana y la viral para establecer un tratamiento adecuado, no utilizar antibióticos de forma innecesaria, y evitar las posibles complicaciones de las neumonías bacterianas. Por ello, las pruebas inespecíficas y los reactantes de fase aguda para conocer la etiología y/o la gravedad de las NAC son motivo de numerosos estudios.

El recuento de leucocitos, la velocidad de sedimentación (VSG), la proteína C reactiva (PCR), las interleucinas (IL) y la procalcitonina (PCT) son de utilidad limitada, pero su correcto empleo podría ser de ayuda para una aproximación diagnóstica .

Recuento de leucocitos

Aunque de forma clásica, se ha dicho que la leucocitosis ($> 15.000/\text{mm}^3$) con desviación a la izquierda sugiere una etiología bacteriana de la neumonía; estos hallazgos no son específicos y pueden aparecer también en las neumonías víricas y faltar en algunas neumonías bacterianas. El valor del número de neutrófilos como marcador de infección bacteriana tiene una especificidad discreta y sólo valores muy elevados permitirían una cierta predicción.

Velocidad de sedimentación globular

Es un mal marcador de infección aguda por lo lento de su ascenso y por su escasa sensibilidad y especificidad para diferenciar entre etiología bacteriana y viral. Solo aumentos de la VSG por encima de 100 tienen utilidad como marcador de infección bacteriana. Su lenta elevación y descenso invalidan este parámetro como reactante de fase aguda con poder discriminatorio.

Proteína C reactiva

Aunque está elevada en un gran número de procesos inflamatorios/infecciosos, su utilidad para el diagnóstico etiológico de las NAC es limitada. En la serie de Virkki et al. una PCR superior a 80 mg/l fue muy indicativa de etiología bacteriana con una buena especificidad (72%) pero con baja sensibilidad (52%). Aunque la PCR no está indicada de forma rutinaria en el manejo de las NAC no complicadas, una cifra superior a 60 mg/l podría orientar hacia una etiología bacteriana.

Procalcitonina

una PCT superior o igual a 2ng/ml se asociaba a neumonía bacteriana con un elevado valor predictivo y especificidad, mientras que niveles inferiores a 0.5 ng/ml orientaban hacia una neumonía de etiología no bacteriana. Cifras de PCT superiores 2 ng/ml tienen una especificidad del 80% como predictoras de NAC de etiología bacteriana, sobre todo si se asocia a una elevación del resto de los marcadores. Cuanto más elevada esté la PCT, mayor posibilidad de gravedad de la NAC.

Interleucina 6

la IL-6 fue la única que estaba asociada significativamente al aumento de los leucocitos, a niveles elevados de procalcitonina y a consolidación en la radiografía de tórax; la mayoría de los biomarcadores tiene un papel limitado en las NAC para distinguir entre etiología

bacteriana o viral si los utilizamos de forma aislada, pero si todos, o la mayoría de estos marcadores están elevados, la etiología bacteriana es muy probable.

Diagnóstico microbiológico de la neumonía adquirida en la comunidad

Las técnicas microbiológicas permiten identificar y caracterizar el agente etiológico de la NAC. Sin embargo, debido a la escasa sensibilidad de los estudios microbiológicos, la dificultad en obtener una muestra adecuada y la escasa relación costo/beneficio, no se recomienda realizar estudios microbiológicos de forma rutinaria a los niños diagnosticados de NAC. En cambio, en los niños que requieren ingreso hospitalario o en aquellos que presenten alguna complicación, sí es importante intentar llegar a un diagnóstico etiológico. Para ello se dispone de las siguientes técnicas:

- Hemocultivo
- Cultivo bacteriano nasofaríngeo
- Líquido pleural
- Detección de antígenos bacterianos
- Detección de antígenos virales respiratorios

Métodos de imagen: radiología simple, ecografía y tomografía computarizada

La proyección utilizada habitualmente en pediatría es anteroposterior (AP), dado que el diámetro frontal del tórax pediátrico no magnifica las estructuras; en pacientes mayores puede usarse la proyección posteroanterior (PA).

Existen dos patrones radiológicos principales de neumonía: alveolar e intersticial y, aunque clásicamente cada uno se ha relacionado con un tipo de infección, bacteriana, por un lado, y vírica o por *Mycoplasma*, por otro, de forma respectiva, ninguno es exclusivo de una etiología concreta .

El patrón alveolar se caracteriza por consolidación lobar o segmentaria con o sin broncograma aéreo o alveolograma en la imagen. El derrame pleural (DP) casi siempre se asocia a neumonía bacteriana.

El patrón intersticial se caracteriza por infiltrados parahiliares bilaterales, difusos e irregulares, atrapamiento aéreo y/o atelectasias segmentarias o subsegmentarias por tapones mucosos y engrosamiento peribronquial. El patrón intersticial también se puede observar en neumonías no virales, como las provocadas por *Mycoplasma*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella*.

La presentación radiográfica mixta, combinando características de los anteriores patrones, es también una forma no infrecuente de presentación de las NAC.

La ecografía es la siguiente prueba diagnóstica que se debe realizar siempre ante la sospecha de DP. Sirve para confirmar su existencia, proporciona información superior a la tomografía computarizada (TC) en cuanto a la naturaleza del derrame (simple o complicado desde septos móviles a patrón en panal por loculaciones múltiples), determina la cuantía de este, valora el diagnóstico de empiema mediante la vascularización pleural, valora la movilidad del hemidiafragma adyacente a la condensación, puede ser de ayuda en la orientación del tratamiento y localiza el punto de punción, si es necesario .

La TC preferentemente con contraste intravenoso, es la tercera prueba diagnóstica en orden de realización. La TC es de utilidad en la valoración del parénquima; detecta y define con mayor precisión las lesiones como necrosis (neumonía necrotizante), cavidad parenquimatosa de otra etiología, neumatocele, absceso, fístula broncopleural; complementa a la ecografía en la valoración cualitativa y cuantitativa del empiema; determina con precisión la localización del tubo de drenaje y valora los fallos de reexpansión del parénquima una vez drenadas las colecciones pleurales .⁽¹⁷⁾

Respuesta inmune

Dependiendo del sistema inmune del hospedero, de las infecciones virales precedentes y del serotipo del microorganismo, la colonización asintomática de la vía aérea superior puede progresar a enfermedades invasivas como neumonía adquirida en la comunidad, sepsis y meningitis.

El sistema inmune innato representa el primer evento en la defensa del hospedero, siendo de tipo inespecífico, constituye la respuesta más precoz a la invasión microbiana. Actúa para contener la infección desde los primeros minutos a través de una amplia gama de mecanismos incluyendo fagocitosis, activación de citocinas y muerte microbiana. Además, el sistema inmune innato inicia y apoya a la inmunidad adaptativa.

Células de la inmunidad innata

Las células alveolares tipo I y tipo II participan en la respuesta inmune innata produciendo citocinas y quimiocinas durante la neumonía. Los macrófagos alveolares y células dendríticas son esenciales en la fagocitosis de esta bacteria y en la coordinación de la respuesta innata a la infección. Los macrófagos alveolares son la principal fuente de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y también contribuyen a la resolución de la respuesta inflamatoria.

La respuesta del sistema inmune innato incrementa la producción de neutrófilos desde la médula ósea, acorta su período de maduración y estimula la liberación de formas maduras e inmaduras a la circulación. La adherencia a los vasos sanguíneos involucra la interacción de ligandos específicos de los neutrófilos con receptores de las células endoteliales, un proceso muy bien regulado por las citocinas IL-1 y TNF- α . Quimiocinas como la IL-8 (inducidas por TNF- α e IL-1 a través del sistema NF κ B) estimulan la quimiotaxis de los neutrófilos. La fagocitosis ocurre cuando el neutrófilo reconoce opsoninas séricas (factores del complemento e inmunoglobulinas unidas al microorganismo) o azúcares específicos.

Complemento

El sistema del complemento comprende más de 30 proteínas séricas y de superficie celular las cuales cuando son activadas contribuyen a la defensa del hospedero al realizar sus funciones de quimiotaxis, opsonización y acción bactericida (este último a través de la formación del complejo de ataque de membrana). Las tres vías de activación del complemento descritas: a) La vía clásica es activada por anticuerpos que se unen a un antígeno y por las proteínas de fase aguda; b) La vía alternativa es activada continuamente en bajos niveles pero sólo es amplificada sobre superficies extrañas debido a la ausencia de inhibidores presentes en las células del microbio; c) La vía de la lectina es activada por reconocimiento de la lectina ligadora de manosa que se une a los carbohidratos sobre la superficie microbiana.

En este sentido la acción protectora de la vacuna, al estimular la producción de anticuerpos específicos contra algunos serotipos del microorganismo facilitaría la activación del complemento por la vía clásica facilitando el depósito de complemento sobre la superficie bacteriana

Receptores para el reconocimiento

Un prerrequisito para el inicio de la respuesta inmune es el reconocimiento de los microorganismos patógenos por el sistema inmune del hospedero. El epitelio bronquial y alveolar actúan como una barrera mecánica y un sistema de vigilancia contra los patógenos respiratorios.

El primer reconocimiento de los patógenos invasores como el neumococo por el hospedero es mediado por los llamados receptores de reconocimiento de patrón (PRRs por siglas en inglés) que son parte de la inmunidad innata. Se han identificado diferentes clases de PRRs siendo los más importantes para el reconocimiento de este microorganismo los receptores tipo *Toll*, receptores tipo NOD, receptores basurero y los sensores de DNA citosólico. Estos receptores son activados por moléculas microbianas conservadas (los llamados patrones moleculares asociados a microbios, llamados PAMPs, por las siglas en inglés), factores de

virulencia bacteriana, además de moléculas endógenas liberadas después de daño tisular (los llamados patrones moleculares asociados a daño, DAMPs por siglas en inglés). Posterior al reconocimiento de los PRRs por el germen se produce la transducción de señales y estimulación de los factores de transcripción NF- κ B y/o IRF3/7 y consecuentemente la producción de mediadores inflamatorios como TNF- α , IL-1 β (vía formación y activación de inflamasomas), IL-6, IFN α/β , entre otros. Las principales acciones producidas por estas citocinas son estimular células inmunes y no inmunes, activar la respuesta de fase aguda, reclutar neutrófilos y macrófagos y controlar la inmunidad adaptativa ⁽¹⁸⁾

Receptores tipo Toll

La familia de los receptores *Toll* está constituida por diez receptores identificados hasta la fecha en seres humanos. Los tipos 1, 2, 4, 5 y 6 están localizados en la membrana de la superficie celular, mientras que los tipos 3, 7, 8 y 9 están localizados en endosomas. Estos receptores diferencialmente engranan las cuatro moléculas adaptadoras, MyD88, TRIF, MAL y TRAM, las cuales dan lugar a vías de señalización que conducen a la activación de los factores de transcripción NF- κ B y/o IRF3/7. TLR-4 es esencial en el reconocimiento de la endotoxina, mientras que TLR-2 es más importante en el reconocimiento del peptidoglucano de gram positivos. La activación de los TLR implica un aumento de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, de moléculas coestimuladoras y un aumento de la expresión de genes dependientes de NF κ B, como IL-1, IL-6, IL-12 y TNF- α . Se han identificado varios SNP de TLR-4 y TLR-2 (cromosoma 9) que parecen incrementar el riesgo de infecciones bacterianas graves. ⁽¹⁹⁾

Reconocimiento por receptores similares a lecitina del tipo C

Los receptores similares a la lecitina del tipo C son expresados por macrófagos y se unen a polisacáridos capsulares de diferentes serotipos promoviendo su ingestión. Además, estos receptores activan la vía clásica del complemento por unión a C1q y promueven el depósito del complemento.

Receptores de reconocimiento de patrones

Los receptores de reconocimiento de patrones representan una extensa y diversa familia de glucoproteínas de superficie expresadas predominantemente en macrófagos, células dendríticas y células endoteliales. Su función como PRR es fundamental actuando como receptor de fagocitosis no opsónica de microbios.

Receptores tipo NOD

La familia de los receptores tipo NODs consisten en 22 proteínas en seres humanos que actúan en el citosol para reconocer y responder a productos microbianos.

Receptores o sensores de DNA bacteriano a nivel citosólico

Diferentes sensores citosólicos de DNA han sido identificados, incluyendo DAI/ZBP1, AIM2, RNA polimerasa III, LRRFIP1, IFI16, DHX9, DHX36 y DDX41. Mientras AIM2 regula la actividad de la Caspasa 1 por participar en la formación del inflamasoma y DHX9 regula la expresión del gen de NF- κ B, la mayoría de los otros receptores estimulan la producción de IFN tipo I dependientes de IRF3/7.

Proteínas del surfactante

Las proteínas del surfactante SP-A y SP-D juegan un rol en la defensa del hospedero contra la infección por su unión y opsonización de los microbios y por modulación de la respuesta inmune.

Trampas extracelulares de neutrófilos

Las NETs atrapan y matan microorganismos patógenos en el ambiente extracelular. Las NETs consisten en DNA extruido unido a componentes antimicrobianos como elastasa, lactoferrina y mieloperoxidasa.

Interleucinas

Una variedad de interleucinas incluyendo IL- 6, IL-12, IL-17 e IL-18 han demostrado ser importantes en la respuesta innata. El efecto superpuesto de TNF- α e IL-1 es de importancia central durante las etapas precoces de la infección, siendo responsables de aumentar la expresión de citocinas, reclutamiento de neutrófilos y la muerte bacteriana resultante vía activación de NF κ B RelA. La IL-1 es importante en el reclutamiento de neutrófilos durante la infección neumocócica.

Existen complejos mecanismos que tienen como objetivo evitar una potencial infección por este patógeno. Dentro de estos mecanismos destacan la actividad de las células de la inmunidad innata, el reconocimiento del microorganismo por receptores de membrana celular e intracelular, factores de transcripción, inflammasoma, interleucinas con actividad proinflamatoria, y respuesta de interferón, entre otros. Del buen funcionamiento de este sistema depende tanto la defensa precoz como el allanamiento del camino para que la defensa específica pueda lograr el objetivo de defensa contra este patógeno de manera más efectiva y duradera. ⁽²⁰⁾

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la respuesta inmune en niños menores de cinco años con neumonía en el momento de la hospitalización y en la resolución.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar la respuesta inmune en niños con neumonía mediante la medición de citocinas y linfoproliferación en el momento de la neumonía y en la resolución.
- Describir las características demográficas, clínicas y factores de riesgo en los pacientes con neumonía.

HIPÓTESIS

H_i (Hipótesis de investigación). Las citocinas proinflamatorias de la respuesta inmune se encontrarán elevadas en pacientes pediátricos con neumonía.

H_o (Hipótesis de nulidad). Las citocinas proinflamatorias de la respuesta inmune no se encontrarán elevadas en pacientes pediátricos con neumonía.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio clínico, observacional, descriptivo, transversal, de medicina traslacional.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niños de 1 mes a 60 meses de edad.
- De ambos sexos.
- Hospitalizados por neumonía en el servicio de pediatría de Hospital General de México de marzo de 2014 a marzo de 2016.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Niños mayores de 60 meses.
- Con antecedente de enfermedad respiratoria no infecciosa previa.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Niños que no sea posible tomar las muestras de sangre de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Procedimiento del estudio

Reclutamiento de pacientes.

Se invitó a las madres de los niños internados en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México con sospecha de neumonía con los criterios de inclusión, a que sus hijos participaran en el estudio; y se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores.

El estudio se realizó en el área de Hospitalización de Urgencias y Terapia Intensiva del Servicio de Pediatría del Hospital General de México. El procesamiento de muestras se realizó en el laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología clínica, del Departamento de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina de la UNAM ubicado en el Hospital General de México.

Se incluyeron niños hospitalizados que cursaron con neumonía diagnosticada en forma clínica y que presentaron uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, tos, disnea, taquicardia, taquipnea, sudoración, dolor torácico, dificultad respiratoria; y/o que presentaron un patrón radiográfico que sugería neumonía viral.

Cuando se detectaron casos con el diagnóstico de neumonía con base en la definición de caso, se realizó una evaluación clínica, se llenó una historia clínica y un formato especialmente diseñado para éste estudio en donde se registraron todos los datos clínicos del paciente incluyendo el estado de nutrición.

Se tomó una muestra de sangre para estudios inmunológicos para medir linfoproliferación y el patrón de citocinas en el momento de la hospitalización y 7 días después o en el momento del alta del paciente.

Pruebas de laboratorio

Evaluación de la linfoproliferación mediante citometría de flujo

Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (MNSP) mediante un gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque, se colocaron 3×10^5 MNSP en medio RPMI 1640 (Gibco, Gaithersburg, MD) y suero humano normal al 40% (Sigma, St. Louis, MO) en micropozos de placas de 96. Se utilizaron 5 μg de concanavalina A (Sigma-Aldrich) para evaluar la linfoproliferación inespecífica. Las células se incubaron a 37°C con 5% de CO_2 por 5 días,

posterior a la incubación, se agregaron 28 μl del reactivo EDU-Click por 6 hrs y al final se colocó el fluorocromo Alexa Fluor488 (Invitrogen). La linfoproliferación se analizó empleando citometría de flujo FACS Canto-II (Becton Dickinson), se evaluó la diferencia de medias de intensidad de fluorescencia (DMIF). Los datos se analizaron con el software FACS Diva (Becton Dickinson).

Evaluación de la producción de citocinas por citometría de flujo

Se colocaron 3×10^5 MNSP en micropozos de placas de 96 con RPMI 1640 (Gibco, Gaithersburg, MD). Los MNSP se estimularon con 3 μl de Cytostim (Myltenyi Biotec) o se dejaron sólo con medio como control negativo, se incubaron a 37°C con 5% de CO_2 por 4 horas. Se obtuvieron los sobrenadantes para determinar los niveles de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α e IFN- γ), mediante el kit Cytometric Bead Array Human Th1/Th2 (Becton Dickinson) evaluado por citometría de flujo.

Análisis estadístico

Se realizó una base de datos con las variables de medición, se describieron las variables con medidas de tendencia central y dispersión, se realizó la comparación de datos cuantitativos con distribución normal utilizando una t de student o U de Mann Whitney para las variables

con distribución no paramétrica y chi cuadrada para las variables cualitativas. Se considera una $p < 0.05$ como significativa.

Consideraciones éticas

Se solicitó el consentimiento informado de todos los padres o tutores de los niños que participaron en el estudio. El estudio fue sometido y aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital General de México y de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Este estudio se conduce de acuerdo a las normas de ética sobre investigación en sujetos humanos de la declaración de Helsinki, la Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de la investigación para la salud.

Consideraciones de bioseguridad

Las muestras fueron tomadas, selladas y enviadas para su procesamiento al laboratorio de la UNAM dentro de bolsas de plástico y contenedores con congelantes dentro de cajas de unicel. El laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología clínica, de la Facultad de Medicina de la UNAM realiza sus prácticas de bioseguridad para el desecho de residuos peligrosos biológico infecciosos en bolsas rojas y contenedores rojos de plástico para punzocortantes, de acuerdo a la norma oficial mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 y al reglamento de desecho de productos biológico infecciosos del Hospital General de México en el cual se encuentra ubicado.

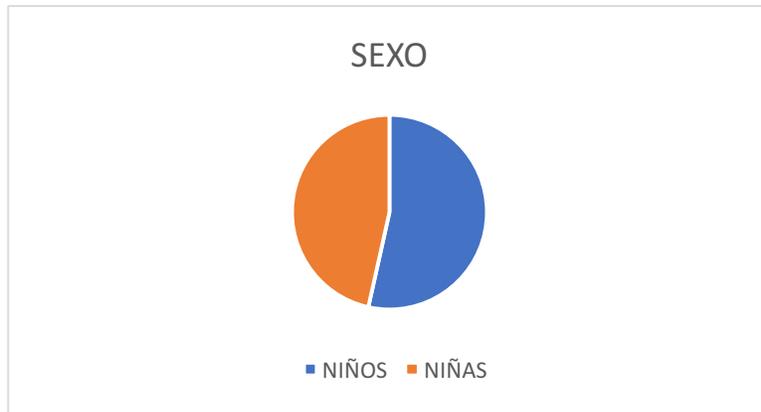
RESULTADOS

Se estudiaron 43 pacientes, hospitalizados por neumonía en el servicio de pediatría de Hospital General de México, de ambos sexos, de 1 mes a 60 meses. Los datos demográficos, datos clínicos y factores de riesgo se muestran en la **Tabla 1**.

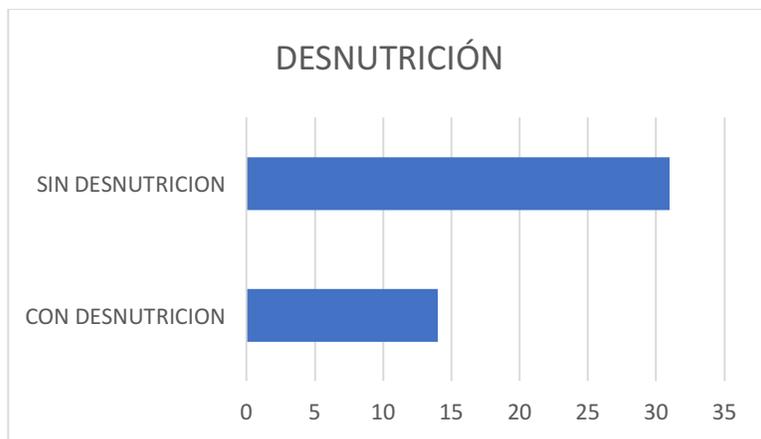
Tabla 1. Características sociodemográficas y factores de riesgo para neumonía.

Variable	
Sexo	Masculino 23 (53%)
	Femenino 20 (47%)
Edad (rango)	1 – 60 meses.
Media+ EE	18+2 meses.
Peso (rango)	3.85 kg – 18.5 kg
Media+ EE	9.4+0.53 kg.
Talla (rango)	50 cm – 116 cm.
Media+EE	74+2 cm.
Nivel Socioeconómico.	Bajo 90.6%
	Medio 9.3%
Desnutrición	Presente 67.44%
	Ausente 30.23%
Esquema de vacunación	Incompleto 60.46%
	Completo 39.53%
Tabaquismo pasivo	Positivo 80%
	Negativo 20%

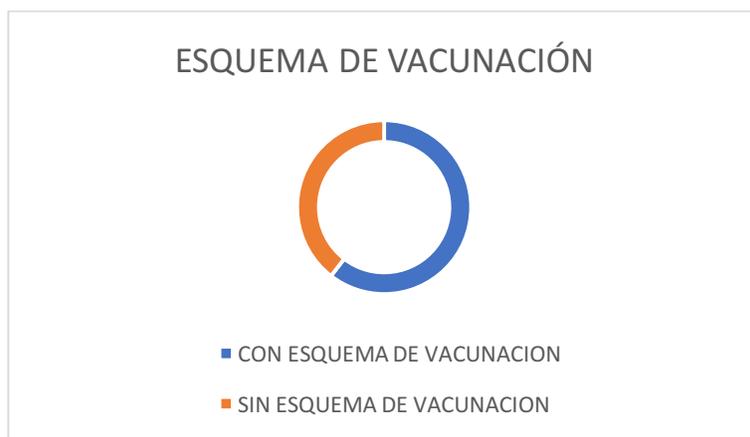
Los 43 niños que fueron hospitalizados en el servicio de Pediatría del Hospital General de México el 53% fueron del sexo masculino (Gráfica 1), con una edad media de 20 meses, peso medio 10 kg, talla media 74 cm, 90% tenía nivel socioeconómico bajo, 67% presentaba desnutrición (gráfica 2), 60% con esquema de vacunación incompleto (gráfica 3), tabaquismo positivo pasivo en un 80%.



Gráfica 1 Sexo de niños hospitalizados con neumonía.



Gráfica 2 nivel de desnutrición en niños hospitalizados con neumonía.

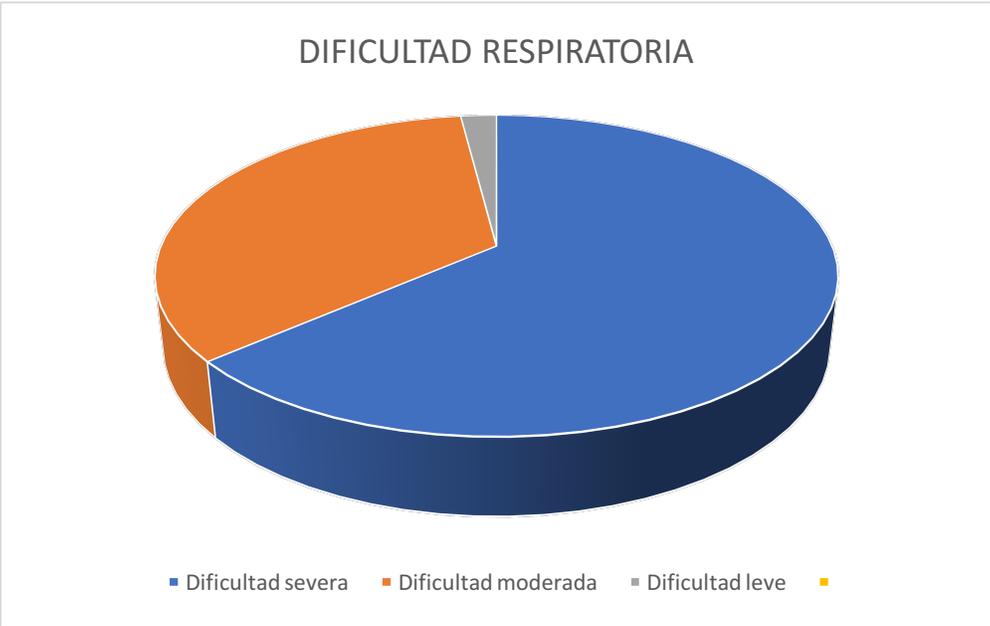


Gráfica 3 Esquema de vacunación de niños hospitalizados con neumonía

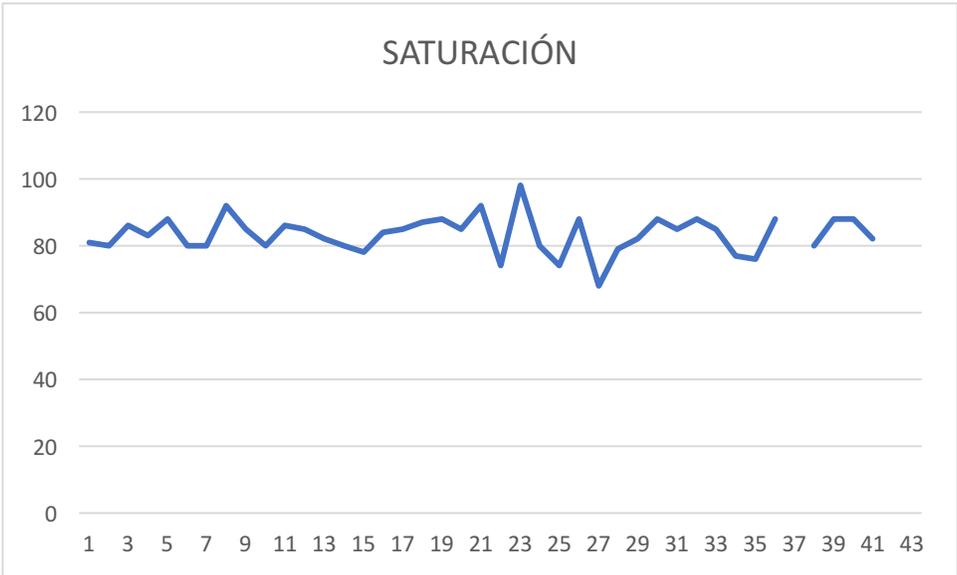
Tabla 2. Características clínicas y laboratoriales de los niños con neumonía

VARIABLE CLINICA	RESULTADO
Saturación de Oxígeno, media + EE	84+0.8
Frecuencia respiratoria, media + EE	45+1.5
Hb , media + EE	11.5 + 0.3
Hto, media + EE	34 + 0.8
Leucocitos, media + EE	10,576 + 820
Neutrófilos, media + EE	2,343 + 565
Linfocitos, media + EE	1568 + 366
Basófilos, media + EE	106 + 72
Eosinófilos, media + EE	51 + 17
Monocitos, media + EE	396 + 86
Bandas, media + EE	1 + 0.9
Plaquetas, media + EE	346,558 + 17,938
PCR, media + EE	7.8 + 3
VSG, media + EE	23 + 3
Procalcitonina, media + EE	5 + 2

Las características clínicas de los pacientes fueron 34% con dificultad severa, 63% moderada, leve 2% (Gráfica 4). Frecuencia respiratoria al ingreso presentaron 23% de 25 – 35 rpm, 40% 36 – 45rpm, 19% 46 – 55%, 12% 56 – 65 rpm, presentando un promedio de 42.2 respiraciones por minuto. Saturación parcial de oxígeno se presentó en un rango de 68 – 98%, con media de 81%, moda 88% (Gráfica 5). Niveles de hemoglobina y hematocrito, con tendencia a la anemia con reporte de media de 11.5 y 34 respectivamente. Presentaron positividad en reactantes de fase aguda, elevación de los ya mencionados, con los siguientes resultados, con las medias de PCR, VSG y procalcitonina, 7.8, 23 y 5 respectivamente (**Tabla 2**).

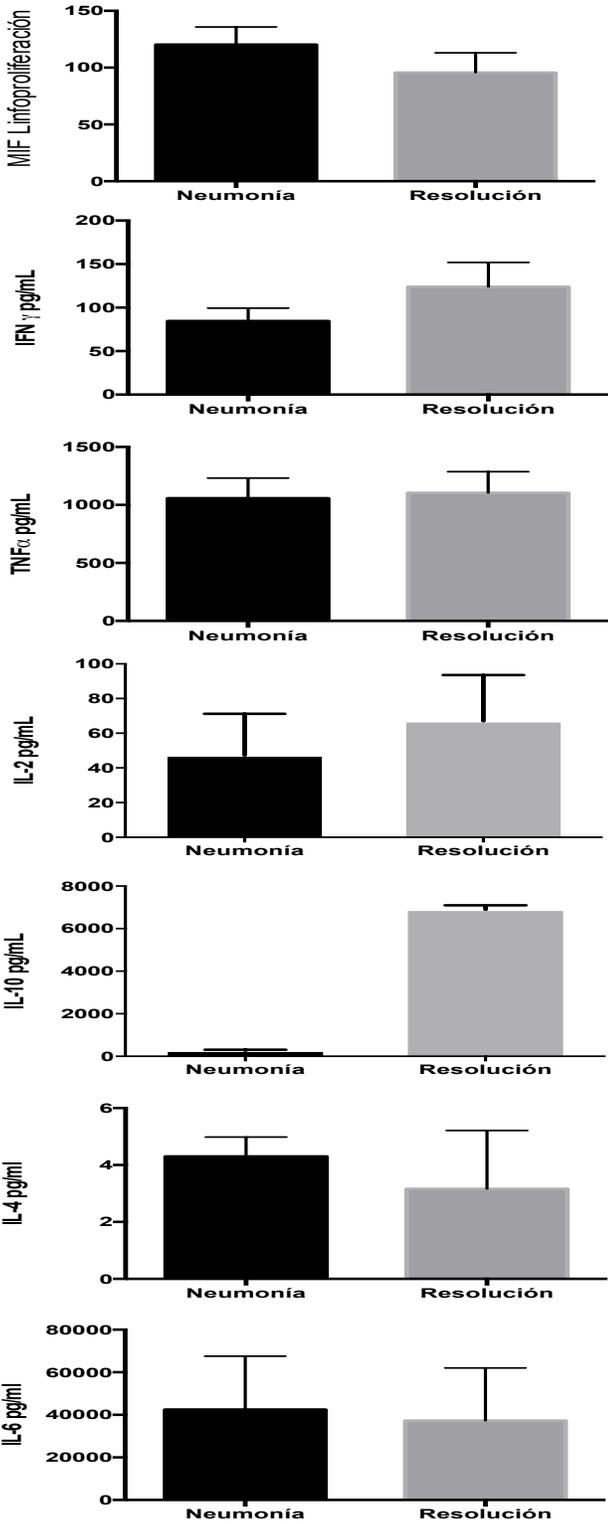


Gráfica 4 Nivel de dificultad respiratoria al ingreso de niños hospitalizados con neumonía.



Gráfica 5 saturación parcial de oxígeno al ingreso de niños hospitalizados con neumonía

Figura 1. Concentración de citocinas Th1 y Th2 en pacientes ingresados con neumonía y al momento del egreso hospitalario

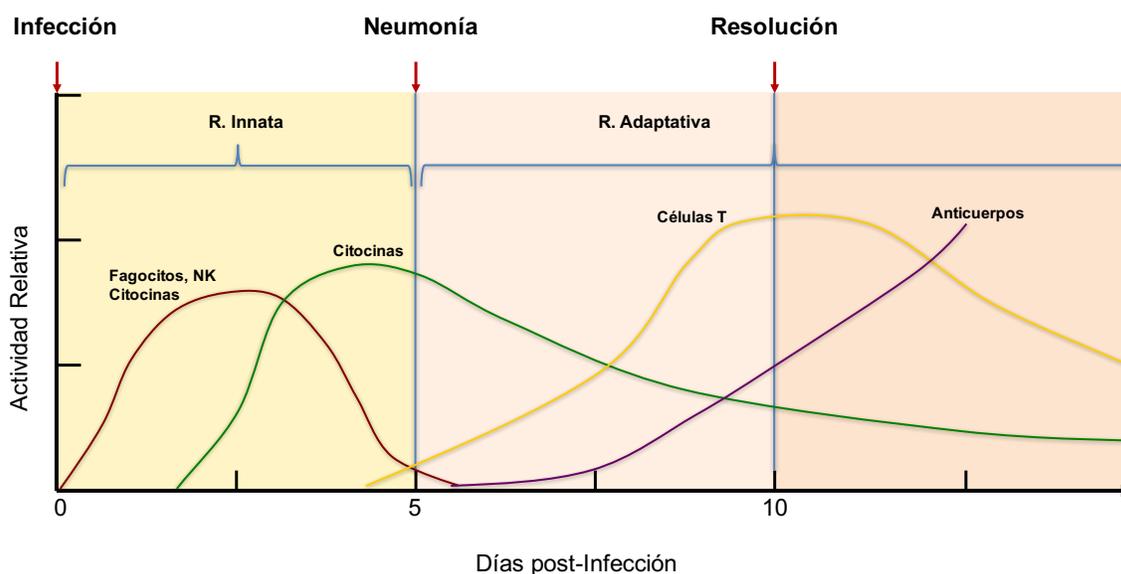


La linfoproliferación en el momento de la neumonía medida en intensidad media de fluorescencia fue de 136 ± 25 y en el momento del egreso la linfoproliferación disminuyó a 93 ± 22 .

Los niveles de citocinas proinflamatorias en la neumonía y al alta fueron: $\text{TNF}\alpha$ 1120 ± 436 vs 1100 ± 464 ($p=0.02$), las Th1 fueron: IL-2 25 ± 6 vs 109 ± 48 , IFN- γ 97 vs 120 ($p=0.05$), y las citocinas Th2 fueron: IL-10 20 ± 2 vs 7000 ± 800 , IL-4 4.5 ± 1 vs 3.5 ± 0.8 e IL-6 4200 ± 230 vs 3980 ± 300 . (Figura 1).

La elevación inicial de las citocinas inflamatorias mostraron un incremento de los niveles de citocinas y linfoproliferación lo cual refleja una inflamación mantenida con cierto grado de apoptosis activando las citocinas IL-6, IL-4, IL-2 e IL-10, las cuales presentaron variación dependiente del tiempo. Las IL-6 e IL-10 se relacionaron con la evolución clínica de la neumonía, la cual sería la explicación del comportamiento de las citocinas durante la infección, curso y resolución (Figura 2).

Figura 2. Posible explicación del comportamiento de las citocinas en el inicio de la infección, durante la hospitalización por neumonía y en el momento del egreso.



DISCUSIÓN

La comunicación entre células inmunes e inflamatorias es mediada en gran parte por proteínas llamadas interleucinas, que promueven crecimiento, diferenciación y activación celular. Estas moléculas efectoras son producidas transitoriamente y controlan localmente la amplitud y duración de la respuesta. ⁽²¹⁾

Son proteínas solubles de bajo peso molecular mediadoras de crecimiento celular, inflamación, inmunidad, diferenciación y reparación, entre otras actividades. Además de las células del sistema inmune, las citocinas son producidas por diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Son el principal medio de comunicación intracelular ante una invasión microbiana. Las citocinas sirven para iniciar la respuesta inflamatoria, y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmune específica. La apoptosis del neutrófilo tras la eliminación del microorganismo se considera esencial para la regulación a la baja de la inflamación. ⁽²²⁾

Se observó que la elevación inicial de las citocinas inflamatorias en la NAC mostraron un incremento de los niveles de citocinas y neutrófilos (linfoproliferación) lo cual refleja una inflamación mantenida con cierto grado de apoptosis. La activación de los neutrófilos, así como su apoptosis es necesaria para resolver adecuadamente la inflamación.

Con la intención de monitorizar la respuesta inflamatoria durante la NAC se realizó una determinación seriada de citocinas IL-6, IL-4, IL-2 e IL-10 en sobrenadantes de mononucleares de sangre periférica de niños con neumonía. Probablemente la variación dependiente del tiempo de IL-6 e IL-10 se relaciona con la evolución clínica de la neumonía, mientras que la ausencia de cambios en el caso de TNF- α se podría atribuir a su implicación en la fase inicial de la respuesta inflamatoria. Los resultados muestran que TNF- α no varió en el tiempo, y por consiguiente, no se pudo relacionar con la evolución de la neumonía. Y es posible que evidencie un proceso inflamatorio constante ante la infección. ⁽²³⁾

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, se observó una tendencia de IL-2 e IFN- γ inicialmente altos que disminuyen en la resolución, lo que coincide con una respuesta Th1 que en el caso de virus que son patógenos intracelulares es muy importante.

Por otro lado, tanto los resultados obtenidos como los de otros autores establecen IL-6 como la citocina que mejor se correlaciona con el pronóstico en la NAC. Por lo tanto la IL-6 ha demostrado su valor predictivo de mortalidad y de respuesta al tratamiento.

Los resultados han permitido ampliar el conocimiento sobre la respuesta inflamatoria tanto a nivel pulmonar como sistémico en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), el papel de la apoptosis del neutrófilo en la resolución de la infección, así como su influencia en el perfil inflamatorio local y sistémico y en la estabilización de los parámetros de infección.

Durante las fases iniciales de la infección, las citocinas pueden intensificar la activación del neutrófilo, confirmando niveles elevados de citocinas proinflamatorias como IL-6. En cuanto a IL-6, observamos correlación positiva entre los niveles en sangre y la clínica presentada por los pacientes, lo cual indica que un proceso inflamatorio originario en el pulmón es continuado en el compartimento sistémico. Por el contrario, los niveles de IL-10 en sangre indican un patrón predominantemente anti-inflamatorio, el cual en el inicio de la enfermedad los niveles de IL-10 están bajos por el patrón predominantemente inflamatorio y en la resolución aumentan importantemente evidenciando la respuesta anti-inflamatoria después que hubo resolución del cuadro. Se encontraron niveles significativamente bajos en sangre de IL-10 y una tendencia hacia niveles bajos de IL-6 en pacientes con estabilidad clínica en el momento del internamiento. ⁽²⁴⁾

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, futuras investigaciones sobre la posible aplicación clínica de la determinación de mediadores de la inflamación en la NAC podrían ser de utilidad en la detección precoz de aquellos casos que presentaran un peor pronóstico y en el desarrollo de terapéuticas dirigidas a un control más efectivo de la respuesta inflamatoria en dichos casos.

CONCLUSIÓN

Se detectó una respuesta Th1 en el momento de la neumonía con aumento de TNF α , IFN γ e IL-2 que disminuyeron en la resolución, e IL-10 que es una citocina anti-inflamatoria inicialmente estaba baja en el internamiento y se elevó en la resolución de la neumonía.

Han sido estudiado varios biomarcadores en contexto de neumonía: PCR, PCT, interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10), TNF, etc. Sin embargo, todavía quedan áreas de desarrollo para estratificar la gravedad de los pacientes y para definir su pronóstico. Los nuevos marcadores inflamatorios parecen tener un papel prioritario en este sentido.

En la literatura médica existen estudios publicados encaminados a evaluar su posible utilidad en distintas situaciones: presencia/ausencia de infección, evaluación de gravedad, identificación de pacientes de alto y bajo riesgo, pronóstico, guía terapéutica, etc. Todos coinciden en que se precisan más estudios para obtener conclusiones definitivas y establecer puntos de corte para el manejo en las diferentes situaciones clínicas. Probablemente, una vez establecidos y estandarizados sus puntos de corte, ayuden a predecir la evolución de los pacientes y puedan ser utilizados en el manejo del diagnóstico y evolución del tratamiento.

La determinación de dichos marcadores orientará a qué pacientes son de mal pronóstico y en quiénes progresa la enfermedad a grave y requieren un tratamiento más precoz y agresivo. Su utilización como complemento en la evaluación clínica quizás permita verlos integrados en las diferentes escalas de gravedad que existen y en los que hoy, de momento, no tienen presencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, García-Martí S, Aruj P, Glujovsky D, Et Al. Epidemiology Of Community-Acquired Pneumonia In Children Of Latin America And The Caribbean: A Systematic Review And Meta-Analysis. *International Journal Of Infectious Diseases* 16 (2012) E5-E15.
2. Guillermo Zepeda F., Carolina Gvirtzman K, Javiera Kreft V., Et Al. *Streptococcus Pneumoniae* E Inmunidad Innata. *Revista Chilena De Enfermedades Respiratorias* 2013; 29: 89-95.
3. J.M. Ferrer Agüero, S. Millán, F. Rodríguez De Castro, I. Martín-Loeches Et Al, Neumonía Adquirida En La Comunidad: Variantes Génicas Implicadas En La Inflamación Sistémica. *Medicina Intensiva*. 2014;38(5):315-323.
4. Bertha Agudelo Vega. Neumonía Adquirida En La Comunidad En Pediatría: Latinoamérica. *Neumología Pediátrica* 2013; 8 (2): 51-52.
5. Chen Cj, Lin Py, Tsai Mh, Huang Cg, Tsao Kc, Wong Ks, Et Al. Etiology Of Community-Acquired Pneumonia In Hospitalized Children In Northern Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: E196- 201.
6. 1. Wardlaw Tm, Johansson Ew, Hodge M. Pneumonia: The Forgotten Killer Of Children. World Health Organization; Unicef, 2006. Disponible En: [Http://Www.Who.Int/](http://www.who.int/)
7. Martín A, M-Pd, Alfayate D, Couceiro J, García M, Korta J. Etiología Y Diagnóstico De La Neumonía Adquirida En La Comunidad Y Sus Formas Complicadas. *Anales De Pediatría* 2012; 76: 162 E1-18
8. Avansino Jr, Goldman B, Sawin Rs, Flum Dr. Primary Operative Versus Nonoperative Therapy For Pediatric Empyema: A Meta- Analysis. *Pediatrics*. 2005;115:1652-9.
9. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Et Al. Etiology Of Community-Acquired Pneumonia In 254 Hospitalized Children. *Pediatr Infect Dis*

J 2000; 19: 293-8.

10. Fisman D. Seasonality Of Viral Infections: Mechanisms And Unknowns. Clin Microbiol Infect 2012;18(10):946–54.
11. Rosa María Wong-Chew, Miguel L. García-León, Et Al, Respiratory Viruses Detected In Mexican Children Younger Than 5 Years Old With Community-Acquired Pneumonia: A National Multicenter Study' International Journal Of Infectious Diseases 62 (2017) 32–38
12. Don M, Canciani M, Korppi M. Community-Acquired Pneumonia In Children: What's Old? What's New? Acta Paediatrica. 2010;99:2-08.
13. Klein J. Bacterial Pneumonias. Textbook Of Pediatric Infectious Diseases Philadelphia: Saunders Elsevier 2009; Pag. 302-14
14. Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The Value Of Clinical Features In Differentiating Between Viral, Pneumococcal And Atypical Bacterial Pneumonia In Children. Acta Paediatr. 2008;97:943-7.
15. Muñoz Jd. Neumonía Severa Adquirida En La Comunidad. En: Martínez Y, Lince R, Quevedo A, Editores. El Niño En Estado Crítico. 2ed; 2011; Pág. 102-9.
16. Klig Je. Office Pediatrics: Current Perspectives On The Out- Patient Evaluation And Management Of Lower Respiratory Infections In Children. Curr Opin Pediatr. 2006;18:71-6.
17. A. Andrés Martín, D. Moreno-Pérez, S. Alfayate Miguélez, Et Al. Etiología Y Diagnóstico De La Neumonía Adquirida En La Comunidad Y Sus Formas Complicadas. An Pediatr (Barc). 2012;76(3):162.E1-162.E18
18. Marriott H M, Gascoyne K A, Gowda R, Geary I, Nicklin M J, Iannelli F, Et Al. Interleukin-1 β Regulates Cxcl8 Release And Influences Disease Outcome In Response To *Streptococcus Pneumoniae*, Defining Intercellular Cooperation

Between Pulmonary Epithelial Cells And Macrophages. *Infect Immun* 2012; 80: 1140-9.

19. Hawn Tr, Verbon A, Lettinga Kd, Zhao Lp, Li Ss, Laws Rj, Et Al. A Common Dominant Tlr5 Stop Codon Polymorphism Abolishes Flagellin Signaling And Is Associated With Susceptibility To Legionnaires' Disease. *J Exp Med.* 2003;198:1563-72.
20. Paterson G K, Orihuela C J. Pneumococci: Immunology Of The Innate Host Response. *Respirology* 2010;15: 1057-63.
21. Paats MS, Bergen IM, Hanselaar WE, Van Zoolen CG, Hoogsteden HC, Hendriks RW, van der Eerden MM. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2013; 41:1378-1385.
22. Martínez R, Menéndez R, Reyes S, Polverino E, Cillóniz C, Martínez A, Esquinas C, Filella X, Ramírez P, Torres A. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37:393-399.
23. Kellum John A, Kong La, Fink Mitchell P ; Weissfeld Lisa A ;Yealy Donald M ; Pinsky Michael R., Fine Jonathan ; Krichevsky Alexander ; Delude Russell L ; Angus Derek C; for the GenIMS Investigators. Understanding the Inflammatory Cytokine Response in Pneumonia and Sepsis. Results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 1655-1663.
24. Matsumoto T, Hayamizu K, Marubayashi S, Shimizu K, Hamamoto A, Yamaguchi T, Hashizume J, Onabe T, Asahara T and Ohdan H. Relationship between the cAMP levels in leukocytes and the cytokine balance in patients surviving gram negative bacterial pneumonia. *J. Clin Biochem Nutr* 2011; 48 (2):134-141.